
Maneig de situacions especials en la malaltia inflamatòria intestinal

**Pacient pediàtric, embaràs, lactància i
càncer**

PID_00262575

Dra. Míriam Mañosa

Temps mínim de dedicació recomanat: 2 hores



Dra. Míriam Mañosa

Metge adjunt de la Unitat de malaltia inflamatòria intestinal de l'hospital Universitari Germans Trias i Pujol des del 2008. Membre del comitè científic de la Societat catalana de digestologia. Investigadora principal i coinvestigadora de projectes finançats relacionats amb l'àmbit de la Malaltia inflamatòria intestinal. Ha participat com autora en 82 articles indexats.

Índex

Introducció	5
Objectius	6
1. Malaltia inflamatòria intestinal pediàtrica	7
1.1. Epidemiologia i genètica de la MIIP	7
1.2. Característiques clíniques de la MII pediàtrica	7
1.3. Diagnòstic diferencial de la MIIP	9
1.4. Avaluació del pacient amb MII pediàtrica	9
1.5. Valoració de l'activitat de la MIIP	10
1.6. Aspectes particulars de la MII en pediatria	10
1.7. Estratègia de tractament per a la CU i la MC pediàtrica	10
2. Embaràs i lactància	12
2.1. Herència i MII	12
2.2. Fertilitat	12
2.3. Planificació de l'embaràs	13
2.4. Aspectes importants durant l'embaràs	14
2.4.1. Efecte de l'embaràs en el curs de la MII	14
2.4.2. Influència de la MII en l'embaràs i en el fetus	14
2.4.3. Maneig del brot d'activitat de MII durant l'embaràs	14
2.4.4. Proves diagnòstiques durant l'embaràs	14
2.4.5. Tractament farmacològic durant l'embaràs	15
2.4.6. Tractament quirúrgic	15
2.4.7. Part	16
2.5. Lactància	16
2.6. Influència del tractament rebut durant l'embaràs en els nadons	17
3. Malaltia inflamatòria intestinal i càncer	19
3.1. Inflamació i càncer	19
3.2. Tractament per a la MII i càncer	19
3.3. Mesures preventives	20
3.3.1. Limfomes:	20
3.3.2. Càncer cutani	20
3.3.3. Càncer de coll uterí	20
3.4. Antecedent de neoplàsia i tractament immunomodulador	20
4. Abreviatures	22
Bibliografia	23

Introducció

La malaltia inflamatòria intestinal (MII) es diagnostica predominantment en adults joves, però hi ha una proporció creixent de pacients diagnosticats en edat pediàtrica. El diagnòstic d'una MII en edat pediàtrica té connotacions en el creixement, en l'estat nutricional i en l'aspecte psicològic, per la qual cosa és important el control de la malaltia, per a evitar efectes a llarg termini. Per tant, el diagnòstic diferencial i el maneig del pacient pediàtric és diferent del pacient adult.

D'altra banda, la majoria de pacients amb MII es diagnostiquen en edat de procreació i això genera molts dubtes relacionats amb el risc potencial dels fills de patir la MII, la fecunditat i l'impacte que poden exercir la MII i els fàrmacs tant en la gestació com en la lactància.

Per últim, com que l'esperança de vida dels pacients amb MII és similar al de la població general, aquests pacients tenen una probabilitat semblant de desenvolupar càncers quan arriben a edats avançades. La complexa relació entre càncer i immunosupressió obliga a conèixer la seguretat dels tractaments de la MII en pacients amb antecedent recent de càncer.

Objectius

Els objectius que l'estudiant ha d'assolir amb l'estudi d'aquest material són els següents:

- 1.** Conèixer les característiques particulars dels pacients amb malaltia inflamatòria en edat pediàtrica i els objectius principals del tractament.
- 2.** Conèixer quina és la interacció entre gestació i MII, així com la seguretat dels fàrmacs en la gestació i la lactància.
- 3.** Conèixer els riscos dels pacients amb MII de presentar un càncer, i quina vigilància específica i mesures preventives han de seguir aquests pacients.

1. Malaltia inflamatòria intestinal pediàtrica

El pacient pediàtric amb MII presenta unes característiques úniques en comparació amb l'adult, sobretot pel potencial efecte negatiu sobre el creixement, la maduració puberal i el metabolisme ossi. També és important l'impacte psicològic, tant per al pacient com per a la família, pel que significa el diagnòstic d'una malaltia crònica en la infantesa. A més, aquests pacients conviuran amb la malaltia la resta de la seva vida, i la possibilitat de complicacions és més elevada en infants que en pacients adults. L'augment observat en la incidència de MII pediàtrica (MIIP) i les característiques específiques fa recomanable que aquests pacients es controlin en unitats multidisciplinars especialitzades. La clau en el maneig és el control de la inflamació intestinal, optimitzar la nutrició i el creixement, i la monitorització de possibles complicacions de la malaltia i dels efectes adversos dels tractaments. En general, l'evidència científica disponible en el maneig de la MIIP és més escassa que en adults, però es disposa d'estudis multicèntrics i de diverses guies i consens de societats científiques de bona qualitat que en faciliten el maneig.

1.1. Epidemiologia i genètica de la MIIP

Al voltant d'un terç dels pacients amb MII es diagnostiquen per sota dels 18 anys. La MIIP presenta agregació familiar en un 19-41% dels casos en comparació a un 5-10% dels adults. En general, es creu que en les formes pediàtriques, el factor genètic té més pes que no pas els factors ambientals. De fet, hi ha casos de MIIP d'aparició molt precoç (abans dels 2 anys) que es consideren malalties monogèniques. Com a tret diferencial amb els adults, a la MIIP és molt més freqüent la malaltia de Crohn (MC) que la colitis ulcerosa (CU).

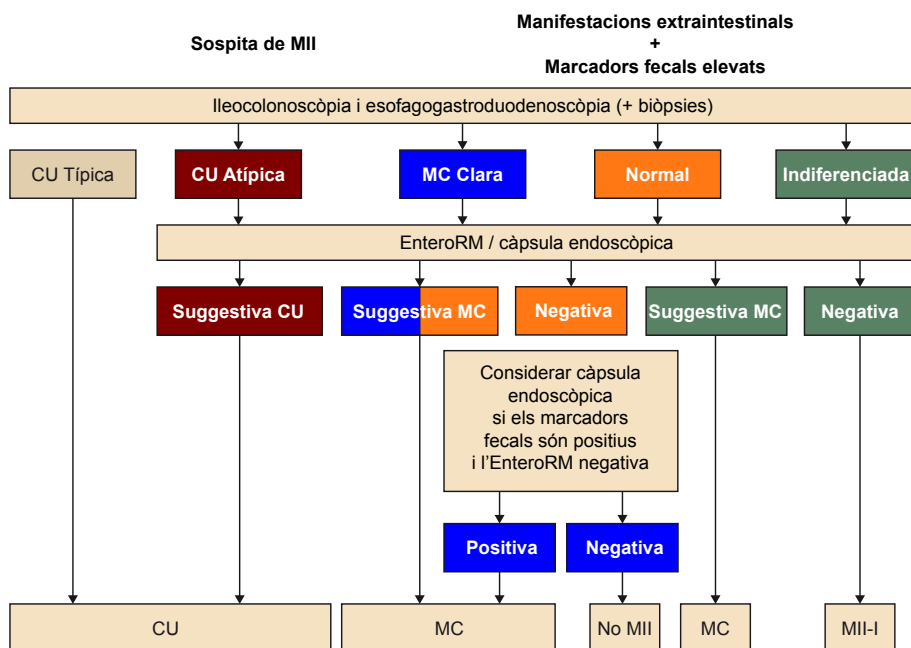
1.2. Característiques clíniques de la MII pediàtrica

La MIIP presenta una àmplia varietat de símptomes tant gastrointestinals com extraintestinals. Els símptomes de presentació de la colitis ulcerosa (CU) pediàtrica són similars als de l'adult. Per contra, en la malaltia de Crohn (MC) pediàtrica únicament un 25% es presenta al debut amb la triada clàssica de diarrea, dolor abdominal i pèrdua de pes. Un dels símptomes més freqüents és el retard de creixement i de desenvolupament puberal dels pacients, sobretot en la MC. En un 80% dels pacients s'observa un retard de creixement en el moment del diagnòstic i en un 20-40% s'aprecia disminució del guany ponderal. Una altra peculiaritat és la freqüent presentació de la malaltia amb alguna manifestació extraintestinal, sobretot en la MC (eritema nodós, granuloma piogènic, uveïtis, episcleritis, artritis o colangitis esclerosant primària), i fins i tot abans de l'aparició dels símptomes digestius.

L'any 2005 es van establir unes recomanacions per al diagnòstic i uns criteris diagnòstics de MIIP que són els anomenats «criteris de Porto», i que es van revisar de nou el 2014 (Figura 1). Aquests recomanen la realització sistemàtica de colonoscòpia completa amb ileoscòpia i endoscòpia alta, amb presa de biòpsies múltiples en tots els trajectes explorats, i l'estudi del budell prim o bé amb ressonància intestinal o amb càpsula endoscòpica (Ref. 2).

Es disposa d'una classificació fenotípica específica per a la MIIP, derivada de la classificació de Mont-real utilitzada en els adults, que és l'anomenada classificació de París (Taula 1).

Figura 1. Criteris de Porto



Taula 1. Comparació de la classificació de París de la MII pediàtrica i de la classificació de Mont-real

Malaltia de Crohn	París	Mont-real
Edat en el diagnòstic	A1a: 0 a ≤10 anys A1b: 10 a ≤17 anys A2: 17-40 anys A3: > 40 anys	A1: 0-17 anys A2: 17-40 anys A3: >40 anys
Localització	L1: terç distal ili +/- cec L2: còlon L3: ili-còlica L4a: afectació alta proximal a Treitz L4b: afectació alta distal a Treitz i proximal al terç distal d'ili	L1: ili terminal +/- cec L2: còlon L3: ili-còlica L4: afectació alta de qualsevol localització proximal a ili terminal
Patró	B1: inflamatori B2: estenosant B3: penetrant B2B3: coexistència de dos patrons simultàniament o en diferents moments evolutius p: afectació perianal	B1: inflamatori B2: estenosant B3: penetrant p: afectació perianal

Malaltia de Crohn	París	Mont-real
Creixement	G0: no afectació G1: retard en el creixement	

Colitis ulcerosa	París	Mont-real
Extensió	E1: proctitis ulcerosa E2: colitis esquerra (distal a l'angle esplènic) E3: colitis extensa (distal a l'angle hepàtic) E4: pancolitis (proximal a l'angle hepàtic)	E1: proctitis ulcerosa E2: colitis esquerra (distal a l'angle esplènic) E3: colitis extensa (proximal a l'angle esplènic)
Gravetat	S0: no brot greu S1: brot greu (<i>Pediatric Ulcerative Colitis Index</i> ≥ 65)	S0: remissió# cli#nica S1: activitat lleu S2: activitat moderada S3: activitat greu

1.3. Diagnòstic diferencial de la MIIP

Taula 2. Diagnòstic diferencial de la MIIP

Infeccions intestinals	<i>Campylobacter</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Yersinia</i> Amebiasi Tuberculosi <i>Clostridium difficile</i> <i>Giardia lamblia</i>
Immunodeficiències primàries	Dèficit selectiu d'IgA agammaglobulinèmia lligada al cromosoma X Immunodeficiència variable comuna Immunodeficiència combinada greu Glucogenosi Ib Malaltia granulomatosa crònica
Vasculitis	Púrpura de Schönlein-Henoch Síndrome Behçet Panarteritis nodosa Granulomatosi de Wegener Malaltia de Churg-Strauss
Miscel·lània	Al·lèrgia alimentària Colitis al·lèrgica Trastorns eosinofílics primaris Malaltia celíaca Limfoma intestinal Úlcera solitària de recte Trastorns funcionals digestius Hiperplàsia limfoide benigne

1.4. Avaluació del pacient amb MII pediàtrica

A la valoració inicial, i durant el seguiment del pacient amb MIIp, cal incloure:

- Evolució del pes i de la talla del pacient en els mesos previs al diagnòstic i durant el seguiment (cada 3 mesos).
- Càlcul de la velocitat de creixement.
- Seguiment del valor estàndard de pes i de talla.

- Valoració semestral del desenvolupament puberal (estadi de Tanner).
- Edat òssia i densitometria òssia.
- Calendari vacunal: revisió i actualització, si cal.

1.5. Valoració de l'activitat de la MIIP

Els índexs clínics que s'utilitzen per a avaluar la gravetat clínica de la MIIP són el PCDAI, per a la MC, i el PUCAI, per la colitis ulcerosa, que són adaptacions dels índexs utilitzats en la MII en adults.

Índexs clínics

Podeu trobar els índexs clínics a: <http://gastro.cchmc.org/calculators/pcdai/> i <https://www.nature.com/articles/ajg2010481/tables/1>

1.6. Aspectes particulars de la MII en pediatria

A part dels aspectes clínics diferencials, els pacients amb MIIP presenten unes característiques peculiars respecte dels adults que cal tenir en compte en el maneig global del pacient:

- Predomina la MC respecte a la CU en edat pediàtrica.
- Hi ha un predomini de formes extenses en la CU (pancolitis).
- La prevalença de manifestacions extraintestinals i l'afectació del tracte gastrointestinal alt és més alta.
- Hi ha una major taxa de fracàs dels tractaments farmacològics i més necessitat de colectomia precoç.
- La malaltia repercuteix negativament en el creixement, desenvolupament puberal, imatge corporal i autoconfiança.
- La nutrició enteral constitueix el tractament de primera línia per a induir la remissió en la MC ileal de debut.
- Es fa un ús precoç de fàrmacs immunosupressors o anti-TNF, evitant ús de corticoides (per a evitar l'efecte negatiu en el creixement i en la densitat mineral òssia d'aquests últims).
- L'adherència al tractament és un problema important, especialment a l'adolescència).
- Cal recuperar i mantenir un creixement adequat i preservar el desenvolupament puberal.
- Cal afavorir un correcte desenvolupament psicosocial i maduratiu.

1.7. Estratègia de tractament per a la CU i la MC pediàtrica

Els objectius del tractament en la MIIP, són els següents:

- 1) aconseguir la inducció i el manteniment de la remissió,
- 2) recuperar i mantenir un creixement adequat,
- 3) preservar el desenvolupament puberal,
- 4) minimitzar els efectes secundaris dels fàrmacs a llarg termini,
- 5) afavorir un correcte desenvolupament psicosocial i maduratiu.

El control de la malaltia en les fases inicials pretén disminuir al mínim el risc de complicacions i l'impacte negatiu de la malaltia en el pacient. Això ho aconseguirem instaurant tractaments eficaços amb pocs efectes adversos. L'arsenal terapèutic que es té per al tractament de la MIIP és molt similar al dels adults, degut, en part, al fet que les proves aportades pels assaigs clínics en infants amb MII són escasses. Per tant, les decisions terapèutiques es basen habitualment en una extrapolació del maneig del pacient adult, amb l'excepció de la nutrició enteral exclusiva, que s'utilitza molt i de manera quasi exclusiva en la MIIP.

Els factors predictius de pitjor pronòstic en la MIIP són els següents:

- Úlceres profundes a l'endoscòpia
- Malaltia extensa (panentèrica)
- Marcat retard en el creixement (z score $> -2,5$)
- Osteoporosi greu
- Malaltia penetrant o estenosant al debut
- Malaltia perianal greu

Aquestes són les estratègies terapèutiques dirigides a controlar la malaltia en la MIIP:

- Optimització de la nutrició enteral en brots de MC ileal o ileocòlica.
- Inici de la immunomodulació precoç, normalment amb azatioprina.
- Introducció també precoç del tractament biològic (influximab, adalimumab) en la MC.
- Utilització d'esteroides únicament en casos excepcionals, com per exemple la CU greu.
- Ús de la cirurgia **localitzada** precoç en pacients amb MC crònicament activa, tot i el tractament mèdic optimitzat.

2. Embaràs i lactància

La MII es diagnostica fonamentalment a adults joves en edat reproductiva. El resultat de l'embaràs i la possible toxicitat del tractament són motius habituals de preocupació dels pacients. La mateixa malaltia, els fàrmacs i la cirurgia utilitzats poden afectar la fecunditat o el curs d'un embaràs, pel això cal informar i aconsellar els pacients.

2.1. Herència i MII

L'etiopatogènia de la MII és multifactorial, però de base poligènica; menys del 40% de pacients presenten algun dels polimorfismes de risc descrits fins ara.

Es pot dir que s'hereta certa predisposició a patir la malaltia, però el component genètic no és l'únic determinant de risc per a desenvolupar la MII, i hi ha molts factors ambientals -com ara el tabac- la majoria encara per determinar. És important que transmetem que el risc que un descendent d'un pacient amb MII pateixi la malaltia és baix. Ni la pràctica d'exploracions digestives ni els estudis genètics permeten predir aquest risc. Sí que hem de tenir un llindar de sospita clínica més baix en familiars de pacients afectes de MII, on demanarem les exploracions per a descartar la malaltia de manera precoç.

2.2. Fertilitat

Els pacients amb MII han demostrat tenir les mateixes taxes de fertilitat que la població general. Tot i això, hi ha alguns factors que podrien influir negativament en la fertilitat d'aquests pacients, com ara:

- Voluntat de no tenir fills influenciats per diferents factors:
 - els símptomes de la mateixa malaltia,
 - la preocupació de transmetre la malaltia als fills,
 - la por a l'efecte de la medicació en l'embaràs o en el fetus,
 - l'efecte de l'embaràs en la MII (aquesta decisió es basa moltes vegades en falses creences, i podem disminuir-ne l'impacte proporcionant informació actualitzada, clara i detallada).
- Disfunció sexual. Habitualment no és secundària ni de complicacions físiques de la malaltia ni d'efectes col·laterals dels tractaments emprats. Les causes més freqüents són la depressió i l'ansietat, generalment associades a distorsió de la imatge corporal (dificultat per a mantenir o guanyar pes, ostomies, malaltia perianal, manifestacions cutànies, efectes col·laterals dels corticoides), reducció de l'autoestima o l'existència de símptomes de la MII per una manca de control.

Aquests són factors menys freqüents:

- Que el procés inflamatori en el pla ileal o ileocòlic en dones amb MC activa, per proximitat a l'aparell reproductor, provoqui adherències tubàriques.
- La cirurgia pelviana, tant en homes com en dones, s'associa a un major risc d'infertilitat. En l'home, la proctectomia pot produir disfunció erèctil per lesió dels nervis púdics, per la qual cosa cal informar-ne el pacient abans de la cirurgia. En la dona, el risc és menor i prové de la formació d'adherències que causen disfunció tubàrica. La proctocolectomia total amb creació d'un reservori s'associa a un major risc d'infertilitat.
- El tractament amb sulfasalazina en homes pot provocar alteracions en el semen (astenospèrmia i oligospèrmia) en el 60-80% dels casos. Aquest efecte és reversible i desapareix després d'uns dos mesos de la suspensió del fàrmac. Actualment és una causa estranya perquè la sulfasalazina es fa servir poc, ja que les mesalazines tenen una eficàcia similar i un millor perfil de seguretat.
- El metotrexat està contraindicat per la seva teratogenicitat, i s'ha de suspendre al menys 6 mesos abans de la gestació en dones amb desig genèsic. El risc de malformacions greus si es produeix un embaràs en una dona tractada amb metotrexat és pràcticament del 100%, i es recomana la interrupció electiva de l'embaràs. En homes, l'efecte negatiu és més discutible, tot i que pot afectar la gametogènesi i, rarament, produir impotència.
- Independentment dels fàrmacs, en els homes amb MII també s'han detectat alteracions en la qualitat del semen durant els períodes d'activitat de la malaltia associades a un pobre estat nutricional i a dèficits de zinc.

2.3. Planificació de l'embaràs

Aquests són els punts clau de l'embaràs en la MII:

1) Recomanarem que l'embaràs es planifiqui, escollint el moment en què la malaltia estigui en remissió, com a mínim uns 3-6 mesos abans de la concepció.

2) Hem d'intentar que la pacient entengui la importància de mantenir la malaltia inactiva. Haurem de fer èmfasi en dos punts: que la medicació és segura i que deixar-la té un risc alt de brot associat a complicacions de l'embaràs.

És imprescindible que la pacient no hagi pres, com a mínim els sis mesos previs a la concepció, talidomida ni metotrexat per la seva teratogenicitat demostrada, essent fàrmacs contraindicats. Tot i que presenten un risc menor, el metronidazol i el ciprofloxací, també haurien d'evitar-se de tres a sis mesos abans. La resta de fàrmacs utilitzats en la MII (mesalazina, tiopurines i agents biològics) són completament segurs i s'haurien de mantenir durant l'embaràs. Dels

agents biològics, alguns grups recomanen la seva retirada en el tercer trimestre perquè travessen la barrera placentària, tot i que no s'ha demostrat cap efecte advers. En tot cas, s'aconsella diferir les vacunes amb virus o bacteris vius com a mínim sis mesos en nadons que van exposar-se a fàrmacs anti-TNF durant el tercer trimestre de l'embaràs.

Els esteroides es consideren segurs, però la seva administració durant primer trimestre s'ha associat a un discret augment del risc de malformacions orofacials (llavi leporí, fenedura palatina). L'ús d'esteroides durant l'embaràs augmenta el risc de complicacions maternes, com ara la hipertensió arterial, la diabetis i la preeclàmpsia.

2.4. Aspectes importants durant l'embaràs

2.4.1. Efecte de l'embaràs en el curs de la MII

L'evolució de la MII durant la gestació sembla similar a la que presentaria fora de la mateixa.

2.4.2. Influència de la MII en l'embaràs i en el fetus

L'activitat de la MII pot afectar negativament el curs de l'embaràs; per això el millor consell és que l'embaràs es planifiqui quan la malaltia està en remissió.

Es considera que si la dona està en remissió de la MII en el moment de la concepció, és molt probable que la gestació es desenvolupi sense complicacions. Per contra, les pacients amb la malaltia activa en el moment de la concepció, o durant l'embaràs, tenen un major risc de presentar avortament espontani, part prematur, i baix pes del nadó. La influència negativa en el desenvolupament del fetus que té l'activitat de la MII mal controlada és molt superior a la que podrien tenir els fàrmacs utilitzats per al seu control.

2.4.3. Maneig del brot d'activitat de MII durant l'embaràs

L'activitat de la MII durant l'embaràs s'ha de tractar el més aviat possible per a induir la remissió i evitar qualsevol complicació de l'embaràs. Els fàrmacs habituals per a tractar un brot, com ara la mesalazina, els esteroides, els agents biològics anti-TNF, o fins i tot, els derivats calcineurínics -la ciclosporina-, són segurs durant l'embaràs.

2.4.4. Proves diagnòstiques durant l'embaràs

- L'ecografia i la ressonància magnètica són segures i es poden fer en qualsevol moment de la gestació. La ressonància magnètica és la tècnica d'imatge escollida en els tres trimestres. No obstant això, el gadolini és teratogènic

en estudis amb animals i, per tant, caldria evitar-lo durant el primer trimestre.

- Els estudis radiològics amb radiacions ionitzants (radiografia simple, bariada i tomografia computada) estan inicialment contraindicats, a excepció d'alguna situació de risc maternofetal en la qual siguin necessaris per a una decisió terapèutica (sospita de complicació, com el megacòlon tòxic o perforació). El risc d'irradiació fetal, en general, és baix, menys en el primer trimestre, i depèn molt de la tècnica radiològica utilitzada. El període de major risc és entre les setmanes 10 i 17, moment en què s'està desenvolupant el sistema nerviós central. A partir de la setmana 25 de gestació, el risc d'irradiació amb una tomografia computada és mínim per al fetus.
- La colonoscòpia és raonablement segura i podria practicar-se si cal per a avaluar l'activitat de la malaltia. Si és possible, es diferirà al segon trimestre d'embaràs, tot i que en situacions de placenta prèvia, ruptura de membranes, part en curs i eclàmpsia estaria contraindicada.

2.4.5. Tractament farmacològic durant l'embaràs

Les dones amb MII inactiva han de continuar amb el tractament habitual durant l'embaràs, a excepció del metotrexat que s'ha de retirar sis mesos abans de la concepció, i durant l'embaràs (Taula 3). En el cas dels fàrmacs anti-TNF se'n recomana la retirada al final del segon trimestre, sempre que la malaltia estigui inactiva, perquè travessen la barrera placentària i passen a la sang del nadó. No queda clar que els nivells de TNF en sang del nado tinguin rellevància clínica més enllà d'un dubtós risc d'infecció oportunista durant els primers mesos.

2.4.6. Tractament quirúrgic

Qualsevol intervenció quirúrgica durant l'embaràs és un risc per al fetus i un risc d'avortament, i aquest risc és major com menys avançada estigui la gestació. No obstant això, davant de determinades complicacions (perforació, hemorràgia massiva, obstrucció o abscess), la cirurgia és inevitable i caldrà dur-la a terme assumint-ne els riscos, independentment del temps de gestació. En la resta de situacions cal ser el més conservador possible i endarrerir la cirurgia fins després del part sempre que sigui possible. Per a evitar complicacions postoperatòries com la dehiscència de sutura, en especial en casos d'afectació greu o peritonitis purulentes, es recomana practicar una ostomia de protecció sempre que es dubti de la viabilitat de les sutures intraabdominals. Si l'afectació intestinal és extensa i el fetus és viable, s'aconsella practicar primer una cesària i després la cirurgia. Qualsevol decisió en aquest aspecte requereix un consens entre el gastroenteròleg, el cirurgià, l'obstetra i, sobretot, la pacient.

2.4.7. Part

El part pot produir complicacions del sòl pelvià en qualsevol dona. Per aquest motiu, aquest aspecte s'ha de tenir especialment en compte en dones amb MC i malaltia perianal, i en dones amb CU portadores d'un reservori.

En la MC, si hi ha malaltia perianal activa, o història prèvia de malaltia perianal complexa, es recomana cesària preventiva per a evitar una episiotomia que podria provocar fístules posteriors en el pla de la incisió. Si la malaltia perianal està inactiva, es pot intentar el part via vaginal a criteri del ginecòleg.

En el cas de la CU, en la majoria de les pacients el part podrà practicar-se per via vaginal normal. No obstant això, en les pacients portadores d'un reservori ileoanal, la pressió en el sòl pelvià pot comportar incontinència nocturna. Per això s'acostuma a optar per una cesària programada, sobretot en els casos que hi ha un perineu cicatricial i rígid. En el cas de pacients amb ileostomia definitiva, i en el cas d'anastomosi ileorectal, el part pot ser habitualment per via vaginal.

2.5. Lactància

La lactància materna no només no afecta el curs de la MII, sinó que és la nutrició ideal per al nadó, ja que més enllà dels beneficis coneguts, estudis recents han demostrat l'efecte protector de la lactància sobre el risc de desenvolupar MII. Tot i així, abans d'aconsellar lactància materna, hem de valorar quins fàrmacs pren la mare. La majoria dels fàrmacs utilitzats en el tractament de la MII es detecten en la llet materna en menor o major quantitat. Els fàrmacs que no es recomanen durant la lactància són antidiarreics, antibiòtics (com el metronidazol, rifaximina i les quinolones), i estan contraindicats la ciclosporina, el tacrolimús i el metotrexat. En la taula 3 es mostra la seguretat dels diferents fàrmacs utilitzats en la MII durant la concepció, l'embaràs i la lactància.

Taula 3. Seguretat dels fàrmacs utilitzats en la MII en relació amb la fertilitat, l'embaràs i la lactància

Fàrmac	Categoria de la FDA	Fertilitat	Embaràs	Lactància
Mesalazina	B	+	+	+
Sulfasalazina	B	-	+ (+ ac. fòlic)	+ (+ ac. fòlic)
Corticoides	C	+	+	+
Tiopurines	D	+	+	+
Ciclosporina	C	(+)	(+)	(+)
Infliximab	B	+	+ (stop 3T?)	(+)
Adalimumab	B	+	+ (stop 3T?)	(+)

+ :segur ; - :contraindicat; (+): probablement segur, però hi ha poques proves en pacients amb MII; (+)*, infliximab i adalimumab travessen la barrera placentària en el tercer trimestre, i això pot interferir en el sistema immunitari durant com a mínim el primer any de vida (possible major risc d'infeccions); T1, primer trimestre; T3 tercer trimestre.

Fàrmac	Categoria de la FDA	Fertilitat	Embaràs	Lactància
Certolizumab	B	+	+	+
Ciprofloxací	C	+	! (evitar 1T)	-
Metronidazol	B	+	! (evitar 1T)	-
Metotrexat	X	-	-	-
Vedolizumab	B	+	+ (stop 3T?)	(+)
Ustekinumab	B	+	(+)	(+)

+ :segur ; - :contraindicat; (+): probablement segur, però hi ha poques proves en pacients amb MII; (+)*, infliximab i adalimumab travessen la barrera placentària en el tercer trimestre, i això pot interferir en el sistema immunitari durant com a mínim el primer any de vida (possible major risc d'infeccions); T1, primer trimestre; T3 tercer trimestre.

2.6. Influència del tractament rebut durant l'embaràs en els nadons

Un aspecte que cal tenir en compte és el possible efecte de qualsevol fàrmac immunosupressor pres durant l'embaràs en la salut del nadó, sobretot en el desenvolupament normal del seu sistema immunològic. Per aquest motiu, es recomana evitar l'administració de vacunes de virus vius, com el rotavirus, BCG o la triple vírica, que haurien d'evitar-se durant el primer any, als fills de mares exposades a anti-TNF durant l'embaràs.

La recomanació de no administrar anti-TNF al tercer trimestre de l'embaràs apareix arrel d'un cas d'infecció disseminada després de la vacunació amb BCG a un nadó exposat in utero a anti-TNF. Si teniu curiositat, podeu accedir al cas a: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/4/5/603/2366649>

En resum:

- La majoria de les dones amb MII tindran un embaràs i un part normals. Els riscos potencials són un part preterme i baix pes del nadó al néixer, sobretot si la concepció es produeix quan la malaltia està activa. Per això es recomana planificar l'embaràs, intentant que la concepció tingui lloc en un període de remissió com a mínim de 3-6 mesos.
- S'ha de comunicar l'embaràs al metge que controla la MII de la pacient i al ginecòleg. Les pacients amb MII moderada-greu sota tractament immunosupressor amb esteroides o agents biològics, amb malaltia perianal activa o portadores d'un reservori, haurien de ser controlades en un centre terciari amb obstetres amb experiència.
- La majoria de fàrmacs són segurs durant l'embaràs i la lactància. Alguns fàrmacs els haurem de suspendre 3-6 mesos abans de la concepció, sempre sota control mèdic. El metotrexat i la talidomida estan contraindicats. És important mantenir la MII inactiva durant l'embaràs; per això cal actuar amb rapidesa i decisió.
- És important que aclarim tots els dubtes de la futura mare per a decidir i planificar l'embaràs amb la major seguretat possible.

3. Malaltia inflamatòria intestinal i càncer

Els pacients amb MII tenen un major risc de desenvolupar neoplàsies per dos motius:

- Per la inflamació de la malaltia en el pla intestinal.
- Per la immunosupressió farmacològica que s'utilitza en el control de la MII.

En aquest apartat només es tracten els aspectes relacionats amb les neoplàsies extraintestinals, ja que la prevenció, la vigilància i el tractament de la displàsia i el càncer de còlon es comenten en un altre capítol de l'assignatura.

3.1. Inflamació i càncer

Els pacients amb CU i MC de còlon tenen major risc de presentar càncer colorrectal (CCR). La inflamació crònica de la mucosa del còlon té un efecte carcinogènic. Aquest fet, juntament amb una susceptibilitat genètica i algun factor ambiental, incrementa el risc de càncer de còlon. A més, sembla que la mortalitat per CCR en la MII és més elevada que en la població general. No obstant això, el millor control de la malaltia, la monitorització dels pacients i l'ús generalitzat de salicilats i d'immunosupressors sembla que n'ha disminuït el risc en els últims anys, segons les dades d'alguns estudis recents. Per tant, si l'activitat inflamatòria es controla adequadament, s'està prevenint el càncer de còlon associat a la MII.

3.2. Tractament per a la MII i càncer

Els immunomoduladors utilitzats per al tractament de la MII (tiopurines, metotrexat i agents biològics anti-TNF alfa), presenten un risc potencial de facilitar el desenvolupament del càncer per diferents mecanismes: disminució de la immunovigilància, facilitar l'acció de virus oncogènics, i per alteració directa de l'ADN.

Els càncers extraintestinals relacionats amb l'ús dels immunosupressors descrits són els següents:

- les malalties limfoproliferatives,
- el càncer cutani (càncer cutani no-melanoma i melanoma),
- el càncer de coll uterí.

Dels fàrmacs immunomoduladors utilitzats en la MII, les tiopurines són les que s'han associat a un major risc de neoplàsia. Els agents biològics anti-TNF alfa s'utilitzen amb freqüència associats a les tiopurines, per la qual cosa és

difícil conèixer amb exactitud el risc associat de neoplàsies únicament pels fàrmacs anti-TNF. Per últim, el metotrexat és un immunosupressor de segona línia i es tenen poques dades sobre el risc de neoplàsia que genera en pacients amb MII.

3.3. Mesures preventives

3.3.1. Limfomes:

No hi ha cap manera de prevenir els limfomes. Els limfomes són més freqüents en homes i el risc augmenta amb l'edat. D'altra banda, la primoinfecció pel virus d'Ebstein-Barr (VEB) en pacients tractats amb tiopurines pot associar-se a processos limfoproliferatius. Per això s'ha suggerit evitar l'ús de tiopurines en adults joves amb serologia del VEB negativa, i valorar retirar les tiopurines en pacients d'edat avançada.

3.3.2. Càncer cutani

Com a prevenció del càncer cutani, juntament amb l'exploració cutània anual, és important recomanar protecció solar durant tota la vida als pacients que segueixin o hagin seguit durant més de sis mesos tractament amb tiopurines.

3.3.3. Càncer de coll uterí

Per a disminuir el risc de presentar un càncer de coll uterí es recomana que les pacients que presentin displàsia cervical abandonin l'hàbit tabàquic i evitin anticonceptius orals durant un període perllongat. Els gastroenteròlegs hauríem de recomanar a les pacients amb MII fer-se els controls citològics periòdics, i a les pacients sota tractament immunomodulador (tant si són tiopurines, metotrexat o agents biològics) fer-se dues citologies el primer any i posteriorment de forma anual, així com la vacunació pel virus del papil·loma.

3.4. Antecedent de neoplàsia i tractament immunomodulador

Tot i la manca de prova ferma, s'aconsella evitar l'ús d'immunomoduladors (tiopurines i agents biològics) en pacients amb MII i antecedent de càncer fins passats dos anys (mínim) o cinc anys (sempre que sigui possible) des de la finalització del tractament oncològic. No obstant això, tenint en compte dades d'estudis retrospectius i l'experiència en pacients trasplantats, es poden donar algunes recomanacions addicionals:

- Dones amb MII i càncer de coll uterí degudament tractades podrien iniciar tractament immunomodulador.
- En pacients amb MII i càncers invasius, es recomana esperar dos anys per a iniciar la immunosupressió.

- Per als càncers més agressius i amb més risc de recidiva (com ara els melanomes, càncer de mama, sarcomes, càncer del tracte urinari i mielomes) es recomana iniciar la immunosupressió després de cinc anys del diagnòstic de la neoplàsia.

En general, cal individualitzar el cas i comentar-ho amb els oncòlegs.

4. Abreviatures

CCR: càncer colorrectal

CEP: colangitis esclerosant primària

CU: colitis ulcerosa

MC: malaltia de Crohn

MII: malaltia inflamatòria intestinal

MIIP: malaltia inflamatòria intestinal pediàtrica

TNF: factor de necrosi tumoral

VEB: virus d'Ebstein Barr

Bibliografia

- Annese, V., Beaugerie, L., Egan, L., Biancone, L., Bolling, C., i Brandts, C. et al. (2015). European evidence-based consensus: Inflammatory bowel disease and malignancies. *Journal of Crohns and Colitis*, (9), 945-965.
- Annese, V., Daperno, M., Rutter, M. D., Amiot, A., Bossuyt, P., i East, J. et al. (2013). On behalf of ECCO European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohns and Colitis*, 7, 982-1018, (8).
- Casanova, M. J., Chaparro, M., i Domènech, E. et al. (2013). Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 108, 433-40, (6).
- Levine, A., Koletzko, S., i Turner, D. et al. (2014). ESPGHAN Revised Porto Criteria diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in children and adolescents. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58, 795-806, (2).
- Magro F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., i Barreiro-de-Acosta, M. et al. (2017). European Crohn's and Colitis Organisation. Third european evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *Journal of Crohns and Colitis*, 11, 649-670, (7).
- Mahadevan, U., Martin, CF., i Dubinsky, M. et al. (2014). Exposure to anti-TNF α therapy in the third trimester of pregnancy is not associated with increased adverse outcomes: results From the PIANO Registry. *Gastroenterology*, 146, 5, S-170, (5).
- Ruemmele, FM., Veres, G., Kolho, KL., Griffiths, A., Levine, A., i Escher, JC. et al. (2014). Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the Medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohns and Colitis*, 8, 1179-1207, (1).
- Turner, D., Levine, A., i Escher, JC. et al. (2012). Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 55, 340-61, (3).
- Van der Woude, CJ., Ardizzone, S., Bengtson, MB., Fiorino, G., Fraser, G., i Katsanos, K. et al. (2015). The second european evidence-based consensus on reproduction and pregnancy in Inflammatory bowel disease. *Journal of Crohns and Colitis*, 107-124, (4).

